

Adjuvantní léčba renálního karcinomu – nové výsledky studie KEYNOTE-564

Tomáš Büchler

Onkologická klinika, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Asi u 25 % pacientů s renálním karcinomem (RCC) dochází k recidivě po radikálním odstranění nádoru. Po několika desetiletích neúspěšných klinických studií jsme se dočkali významného pokroku a nového standardu adjuvantní léčby pacientů s RCC a vyšším rizikem recidivy. Randomizovaná, dvojité zaslepená studie KEYNOTE-564 prokázala, že pembrolizumab podávaný po dobu 1 roku významně zlepšuje přežití bez rekurence i celkové přežití. Léčba je plně hrazená a je novým standardem v terapii RCC.

Klíčová slova: renální karcinom, adjuvantní léčba, pembrolizumab, celkové přežití.

Adjuvant therapy for renal cancer – update of KEYNOTE-564

Approximately 25% of patients with renal cell carcinoma (RCC) relapse after radical removal of the tumour. After several decades of unsuccessful clinical trials, significant progress has been achieved recently and a new standard of adjuvant treatment for patients with RCC and a higher risk of recurrence has been established. The randomized, double-blind KEYNOTE-564 trial demonstrated that pembrolizumab administered for 1 year after surgery significantly improved both recurrence-free and overall survival. The treatment is fully reimbursed and is the new standard in RCC therapy.

Key words: renal carcinoma, adjuvant treatment, pembrolizumab, overall survival.

Úvod

Karcinom ledvin (renal cell carcinoma, RCC) tvoří asi 2–3 % všech maligních nádorů v dospělosti. V roce 2021 byla incidence nádoru ledviny v České republice 28,88 na 100 tisíc obyvatel (3 033 případů) a mortalita 8,64 na 100 tisíc obyvatel (907 úmrtí). Incidence i mortalita v mezinárodním srovnání zůstávají velmi vysoké, i když za poslední desetiletí dochází k velmi mírnému poklesu obou parametrů (1).

Nejčastějším histologickým typem RCC je světlobuněčný karcinom (asi 75 % všech případů). V patogenezi sporadických RCC hraje významnou roli snížení exprese nebo funkce proteinů Von-Hippel Lindau (VHL), které jsou způsobeny inaktivačními mutacemi nebo hypermetylací jeho promotoru. Dysfunkce VHL se vyskytuje u 83 % všech případů RCC a 88 % případů světlobuněčného RCC. Světlobuněčný RCC je vysoce vaskularizovaný nádor, invazivně

rostoucí a agresivně metastazující (2). Z důvodu relativně vysoké exprese neoantigenů patří RCC mezi vysoce imunogenní nádory, čehož úspěšně využíváme v léčbě metastatického onemocnění a nově i v rámci adjuvantní léčby. Tyto léčebné pokroky jsou však omezeny na nemocné se světlobuněčným RCC. U pacientů s nesvětlobuněčnou histologií není standardní léčba dobře definována a efekt imunoterapie je dosud sporný.

Lokalizovaný a lokálně pokročilý světlobuněčný RCC

Základem terapie RCC stadií I–III je operace. Pokud je to technicky možné, přednostně by měla být indikována nefron-šetřící (parciální) nefrektomie. Otevřené, laparoskopické či robotické operace mají podobné onkologické výsledky. Miniinvazivní přístupy (laparoskopický nebo robotický) mají nižší morbiditu

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(3):184-189

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.034>

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 14. 5. 2024

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

tomas.buchler@fnmotol.cz

oproti otevřenému přístupu a měly by být preferovány. U malých nádorů (do 3 cm) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo invazivní radiologický zákrok (například radiofrekvenční ablace). I v případě metastatického onemocnění má chirurgie důležité místo a u pacientů by se měla zvažovat resekce metastáz. Dalším postupem zlepšujícím vyhlídky pacientů s metastatickým RCC je cytoredukční nefrektomie (3–5).

Až 50 % nemocných je u nás diagnostikována ve stadiu I, na opačném konci pomyslného spektra je 20 % pacientů již s metastázami v době prvního zachytu onemocnění. U přibližně 25–30 % pacientů operovaných pro lokalizované nebo lokálně pokročilé onemocnění je generalizace zjištěna metachronně, tedy až později po radikálním odstranění primárního nádoru.

Prognóza pacientů s renálním karcinomem po nefrektomii záleží především na klinickém stadiu onemocnění a dalších parametrech, jako jsou stupeň diferenciacie (grade) nádoru a přítomnost symptomů onemocnění před operací. Základní stratifikační schéma pro odhad rizika po radikální nefrektomii je UCLA Integrated Staging System (UISS) (Tabulka 1). Adjuvantní léčba má za úkol snížit riziko recidivy. U RCC je již mnoho let zkoušena řada strategií adjuvantní léčby, v posledním desetiletí tyrozinkinázové inhibitory a inhibitory mTOR a pak nejnověji inhibitory imunitních kontrolních bodů.

Adjuvantní léčba tyrozinkinázovými inhibitory a inhibitory mTOR

Nejnadějnější se zprvu jevila studie S-TRAC, kde byl adjuvantně podáván sunitinib. Do této prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené studie fáze 3 bylo zařazeno 615 pacientů v 99 centrech v 21 zemích včetně České republiky. Pacienti byli ve stadiu T3 nebo vyšším a/nebo s postižením regionálních lymfatických uzlin. Byla vyžadována histologie karcinomu z jasných buněk ledvin, žádná předchozí systémová léčba a výkonnostní stav ECOG 0–2 (6). První analýzy přežití prokázaly prodloužení doby do rekurence a na sklonku roku 2017 došlo v USA na základě těchto výsledků k registraci sunitinibu k adjuvantní terapii. Podle finální analýzy však celkové přežití nebylo prodlouženo – dochází tedy jen

Tab. 1. Stanovení míry rizika dle UISS pro pacienty bez uzlinových a vzdálených metastáz (N0 M0) (University of California Los Angeles Integrated Staging System)

Riziková skupina	Prognostické skupiny	Grade dle Fuhrmanové	ECOG status	5leté nádorově spec. přežití (%)
Nízké riziko	1	1–2	0	91,1
Střední riziko	1	1–2	1 nebo více	80,4
	1	3–4	Jakýkoliv	
	2	Jakýkoliv	Jakýkoliv	
	3	1	Jakýkoliv	
	3	2–4	Jakýkoliv	54,7
Vysoké riziko	3	2–4	1 nebo více	
	4	Jakýkoliv	Jakýkoliv	

k odložení recidivy, nikoli jejímu zamezení, a to za cenu značných nákladů a toxicity.

V další studii fáze III ASSURE byly u pacientů se středně nebo vysoce rizikovým RCC po kompletní resekci testovány léky sunitinib versus sorafenib versus placebo. Léčba byla plánovaná na 1 rok. Medián doby do relapsu (disease-free survival, DFS) dosáhl 5,8 roku pro sunitinib, 6,1 roku pro sorafenib, 6,6 roku pro placebo. Tato studie je tudíž negativní, možná i vinou zařazení příliš velkého počtu pacientů se středním rizikem (7).

Ve studii fáze III PROTECT se hodnotila účinnost a bezpečnost pazopanibu ve srovnání s placebem u pacientů s lokálně pokročilým RCC s vysokým rizikem po nefrektomii. Zařazeno bylo 1 538 pacientů, studiová léčba probíhala (podobně jako ve studiích ASSURE a S-TRAC) 1 rok. Problémem této studie bylo, že během jejího provádění došlo ke snížení dávky pazopanibu z 800 mg na 600 mg denně ve snaze snížit nežádoucí účinky. Tímto manévrem se však, zdá se, také zlikvidoval původní potenciál prokázat prodloužení přežití (8).

Studie EVEREST, randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze 3, hodnotila účinnost adjuvantního everolimu po resekci renálního karcinomu. Studie zahrnovala pacienty se středně vysokým až velmi vysokým rizikem recidivy a zahrnovala 1 545 účastníků, kteří dostávali buď 10 mg perorálního everolimu denně, nebo placebo po dobu 54 týdnů po nefrektomii. Po mediánu sledování 76 měsíců everolimus významně neprodloužil přežití bez recidivy ve srovnání s placebem, přičemž 5letá míra přežití bez recidivy byla 67 % u everolimu oproti 63 % u placeba. Výsledky, zejména ve skupině s velmi vysokým rizikem, naznačovaly určitý přínos (HR 0,79; $p = 0,022$), ale celkově nepodpořily adjuvantní everolimus u pacientů s karcinomem ledviny. Nežádoucí účinky vyso-

kého stupně byly výrazně častější ve skupině s everolimem a postihovaly 46 % léčených (9).

Imunoterapie

Studie IMmotion010 zkoumala účinnost adjuvantního atezolizumabu oproti placebu v prevenci recidivy u pacientů s RCC po resekci. Bylo zařazeno 778 pacientů, medián přežití bez onemocnění byl (DFS) 57,2 měsíce u atezolizumabu a 49,5 měsíce u placeba s poměrem rizik 0,93 ($p = 0,50$), což ukazuje, že u atezolizumabu nedochází k významnému zlepšení. Bezpečnostní profil byl celkem příznivý, ale léčba tedy neprokázala očekávaný přínos v prevenci recidivy onemocnění (10).

Studie PROSPER (ECOG-ACRIN EA8143) fáze III porovnávala perioperační nivolumab proti observaci u pacientů s RCC podstupujících nefrektomii. Přes velké naděje na imunitní priming výsledky neprokázaly zlepšení přežití bez recidivy (RFS), přičemž obě ramena vykazovala podobné výsledky (HR: 0,97; $P = 0,43$). Studie nezaznamenala žádné významné rozdíly v celkovém přežití v době analýzy a u 20 % pacientů léčených nivolumabem se vyskytly závažné nežádoucí účinky. Studie dospěla k závěru, že perioperační nivolumab nepřináší výhodu v RFS (11).

Studie CheckMate 914 testovala kombinaci nivolumabu a ipilimumabu oproti placebu jako adjuvantní terapii pro lokalizovaný RCC po nefrektomii. Dvojité zaslepená studie zahrnovala 816 pacientů a neprokázala žádný významný rozdíl v DFS mezi léčenou skupinou a skupinou s placebem. Medián DFS nebyl dosažen v léčené skupině a byl 50,7 měsíce ve skupině s placebem, s poměrem rizik 0,92 ($p = 0,53$). Podle očekávání se ve skupině s aktivní léčbou pozorovala vysoká míra nežádoucích účinků stupně 3–5, což vedlo k vysokému procentu přerušení léčby (32 %) (12).

Signifikantního výsledku bylo dosaženo až ve studii KEYNOTE-564, kde byl jako adjuvantní léčba použit pembrolizumab, protilátka proti PD-1.

Pembrolizumab: studie KEYNOTE-564

Tato dvojité zaslepená, randomizovaná studie fáze III zahrnovala účastníky ve věku 18 let nebo starší s histologicky potvrzeným světlobuněčným RCC, který by mohl obsahovat sarkomatoidní rysy. Účastníci měli zvýšené riziko recidivy (Tabulka 2), výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Nefrektomií a/nebo metastazektomií podstoupili ne více než 12 týdnů před randomizací. Účastníci navíc nesměli podstoupit žádnou předchozí systémovou terapii RCC.

Pacienti byli randomizováni tak, aby dostávali buď pembrolizumab 200mg, nebo placebo intravenózně každé tři týdny po dobu nejméně 17 cyklů nebo do recidivy onemocnění, netolerovatelné toxicity nebo odvolání souhlasu. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez onemocnění (DFS), s celkovým přežitím (OS) a bezpečností jako sekundárními cílovými body.

Jako první byly publikovány výsledky prokazující zlepšení DFS jako primárního sledovaného parametru. DFS po 24 měsících byla 77,3 % pro pembrolizumab oproti 68,1 % pro placebo, s poměrem rizik (HR) pro recidivu nebo úmrtí 0,68 (95% IS 0,53–0,87, $P = 0,002$). Statisticky signifikantního benefitu bylo dosaženo ve všech relevantních podskupinách. Redukce rizika byla nejvyšší (až 72 %) ve skupině pacientů po radikální metastazektomii. U pacientů se sarkomatoidní příměsí v nádoru dosáhla redukce rizika recidivy až 46 % (13).

Na konferenci ASCO GU na konci ledna 2024 byly zveřejněny a nyní již i publikovány výsledky stran celkového přežití (OS). I když se nejednalo o hlavní sledovaný parametr studie, z klinického hlediska jde v kontextu adjuvance o významnější výsledek, než je zlepšení DFS. Po mediánu sledování 57 měsíců prokázal adjuvantní pembrolizumab statisticky významné a klinicky významné zlepšení celkového přežití oproti placebu u účastníků s RCC se zvýšeným rizikem recidivy po operaci. Mediánu OS nebylo dosaženo v žádné skupině, ale míra OS po 48 měsících byla 91,2 % pro pembrolizumab a 86,0 % pro placebo, s poměrem rizik 0,62 (95% IS 0,44–0,87, $P = 0,0024$) (Obr. 1) (14).

Tyto přínosy byly konzistentní napříč různými podskupinami, včetně pacientů s resekovanými metastázami bez známek onemocnění (M1 NED), expresí PD-L1 a přítomností nebo nepřítomností sarkomatoidních rysů. Bezpečnostní profily zůstaly v souladu s předchozími zjištěními, což podporuje použití adjuvantního pembrolizumabu jako standardní péče u vysoce rizikového RCC po nefrektomii.

Kromě efektu pembrolizumabu je pozoruhodné vynikající celkové přežití v obou ramenech studie, tedy i v rameni kontrolním. Svědčí to o zlepšujících se možnostech operační i systémové léčby RCC.

Úspěšná studie a následně registrace pembrolizumabu otevřela nové otázky, týkající se následné léčby, pokud je potřebná. Modrá kni-

ha ČOS uvádí tři možné scénáře a doporučené postupy v těchto situacích (Obr. 2).

Závěr

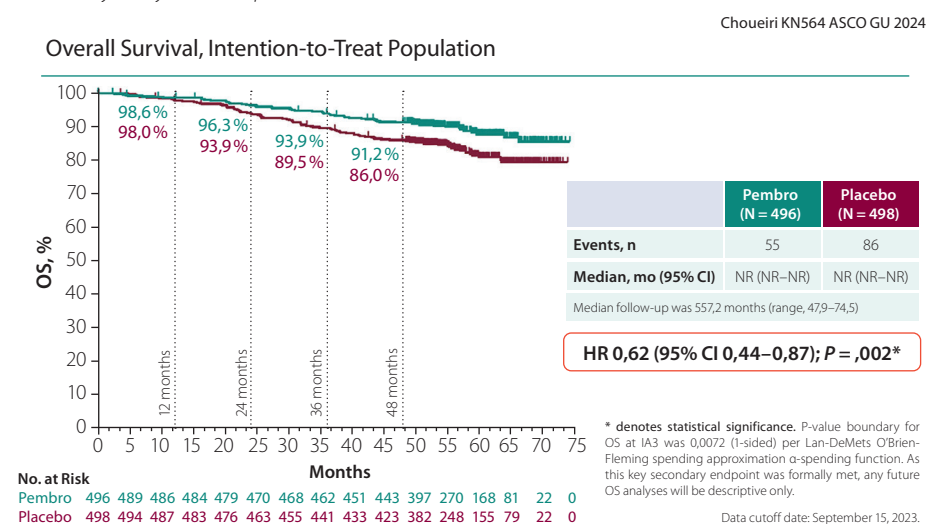
Pembrolizumab prokázal ve studii KEYNOTE-564 významný benefit jako adjuvantní léčba pacientů se světlobuněčným RCC a vyšším rizikem rekurence. Pembrolizumab podávaný po dobu 1 roku významně zlepšuje DFS a OS. KEYNOTE-564 je první studií fáze III, která prokázala zlepšení přežití u pacientů s RCC léčených adjuvantně.

Adjuvantní léčba pembrolizumabem je v České republice hrazena z veřejného zdravotního pojištění, přičemž úhradové podmínky se shodují se vstupními kritérii studie KEYNOTE-564.

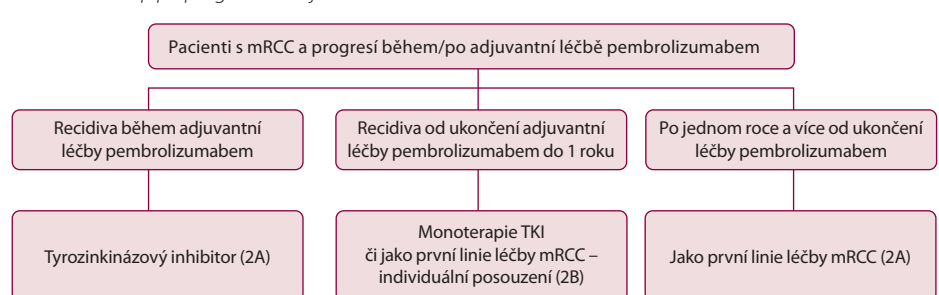
Tab. 2. Indikace k adjuvantní léčbě pembrolizumabem

Středně vysoké riziko		Vysoké riziko		M1, bez známek nádoru po metastazektomii
pT2	pT3	pT4	Jakékoli pT	Bez známek nemoci po metastazektomii ≤ 1 rok od nefrektomie
Stupeň diferenciace 4 nebo sarkomatoidní příměs	Jakýkoli stupeň diferenciace	Jakýkoli stupeň diferenciace	Jakýkoli stupeň diferenciace	
N0	N0	N0	N+	
M0	M0	M0	M0	

Obr. 1. Výsledek – celkové přežití ve studii KEYNOTE-564



Obr. 2. Postup po progresi na adjuvantní léčbě RCC



INZERCE

INZERCE

LITERATURA

1. Dusek L, Muzik J, Kubasek M, et al. Epidemiology of Malignant Tumours in the Czech Republic [Internet]. Brno: Masaryk University; 2005 [cited 2023 May 3]. Available from: www.svod.cz.
2. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17009.
3. Chowdhury N, Drake CG. Kidney Cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches. *Urol Clin North Am*. 2020;47(4):419-431.
4. Larcher A, Fallara G, Rosiello G, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Patients with Signs or Symptoms: Implications for Renal Cell Carcinoma Guidelines. *Eur Urol*. 2020;78(3):321-326.
5. Poprach A, Holanek M, Chloupkova R, et al. Cytoreductive nephrectomy and overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy – data from the national renal registry. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10).
6. Escudier BJ, Rini BI, Martini J-F, et al. Phase III trial of adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma (RCC): Validation of the 16-gene Recurrence Score in stage III patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(15_suppl):4508. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4508.
7. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1249-1252.
8. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3916-3923.
9. Ryan CW, Tangen CM, Heath EI, et al. Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2023;402(10407):1043-1051.
10. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10358):1103-1116.
11. Allaf ME, Kim SE, Master VA, et al. PROSPER: Phase III Randomized Study Comparing Perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRIN EA8143). *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15_suppl):TPS4596-TPS4596. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS4596.
12. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2023;401(10379):821-832.
13. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;385(8):683-694.
14. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1359-1371.